Aus der Kinderklinik
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. E. Werner)

EINFLUSS DES PERPHYLLON A AUF DIE ACIDOSE, DEN REDUKTIONSZUSTAND UND DEN SAUERSTOFF-VERBRAUCH GESUNDER NEUGEBORENER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Christine Nadjafian geb. Bublitz
aus Sorau/Ndl.

Aus der Kinderklinik des Städtischen Rudolf-Virchow-
Krankenhauses Berlin (Direktor: Professor Dr. med. E. Werner)

Einfluß des Perphyllon A auf die Acidose, den Reduktionszustand und den Sauerstoffverbrauch gesunder Neugeborener

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Christine Nadjafian geb. Bublitz
aus Sorau / Ndl.

Ehem. Dekan:	Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent:	Professor Dr. med. Egon Werner
Korreferent:	Professor Dr. med. Hans-Joachim Dulce

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18. September 1970

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0063

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Fragestellung 7

1. Definition der Acidose 7
2. Klinische Bedeutung der Acidose in der Perinatalperiode 8
3. Prinzipien der Acidosetherapie 9
4. Fragestellung 11

Eigene Untersuchungen 13

1. Methodik 13
1.1 Erste Untersuchungsreihe 13
1.1.1 Technik der Blutentnahme 14
1.1.2 Technik der Messung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion 14
1.1.3 Messung der Laktat- und Pyruvatkonzentration im Blut 16
1.1.4 Bestimmung der Acidoseparameter im Blut 17
1.2 Zweite Untersuchungsreihe 18
Messung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion unter Ruheumsatzbedingungen 18

2. Ergebnisse 19
2.1 Erste Untersuchungsreihe
Wirkung des Perphyllon A auf die metabolische und respiratorische Acidose 19
2.1.1 dargestellt an einer Einzeluntersuchung 19
2.1.2 dargestellt am Gesamtkollektiv 20
2.2 Zweite Untersuchungsreihe
Wirkung des Perphyllon A auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion 31
2.2.1 dargestellt an einer Einzeluntersuchung 31
2.2.2 dargestellt am Gesamtkollektiv 33

2.2.3 Verhalten des Sauerstoffverbrauches und der Hauttemperatur vor und nach Perphyllon A 36

C Diskussion 39

D Zusammenfassung 45

Literaturverzeichnis 47

Tabellarischer Anhang

Einleitung und Fragestellung

1. Definition der Acidose

Die gemeinsamen Bemühungen des Geburtshelfers und Pädiaters zielen immer wieder darauf hin, die in der Perinatalperiode auftretenden Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu beseitigen.

Der Grad der Acidose des Feten ist einer der wichtigsten Parameter, der ein aktives geburtshilfliches Eingreifen anzeigt und damit die Überlebenschancen des Neugeborenen und das weitere Schicksal des Kindes mitbestimmt. Als Meßwerte der Acidose gelten der aktuelle pH-Wert, das Standard-Bicarbonat ($St[HCO_3]^-$, mÄqu/l) sowie der Partialdruck der Kohlensäure im Blut (P_{CO_2}, Torr). Herleitung und Definition dieser Begriffe sind aus der Literatur zu ersehen (17, 25, 35, 39, 40).

Die Höhe der H-Ionenkonzentration, d. h. also das Ausmaß der Acidose, folgt dabei der Beziehung von HENDERSON-HASSELBALCH (11)

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3]^-}{\alpha \cdot P_{CO_2}}$$

pK = 6,11 (pK-Wert)

α = Bunsen'scher Absorptionskoeffizient

(ml O_2/100 ml Blut/1 mm Hg).

Man sieht, daß der pH-Wert direkt proportional ist dem log $[HCO_3]^-$ und indirekt proportional ist dem log$\alpha \cdot P_{CO_2}$, dem physikalisch gelösten Anteil der Kohlensäure. Sinkt also das $[HCO_3]^-$, so fällt auch der pH-Wert ab; es liegt eine m e t a b o l i s c h e Acidose vor. Steigt der P_{CO_2} im Blut,

so kommt es ebenfalls zu einem Absinken des pH-Wertes; es handelt sich dann aber um eine r e s p i r a t o r i s c h e Acidose.

2. Klinische Bedeutung der Acidose in der Perinatalperiode

Eine klinisch manifeste Acidose ist bei einer Vielzahl von intrauterin-intranatal aufgetretenen Störungen zu finden, so u. a. bei Frühgeborenen, bei Kindern diabetischer Mütter, bei Kindern nach Sectio caesarea oder Placenta praevia. Insbesondere aber findet man sie beim sog. Atemnotsyndrom, einer der wichtigsten Komplikationen in der Neonatalperiode, deren Letalität auch heute noch bei 23-75% liegt (20). Als Ursache einer metabolischen Acidose beim Neugeborenen kommt fast ausschließlich ein Sauerstoffmangel in Frage. Daher ist die Messung des Sauerstoffpartialdruckes (P_{O_2}, Torr) im Blut, der Laktatkonzentration (C_L, µMol/ml), der Pyruvatkonzentration (C_P, µMol/ml) sowie des Laktat-Pyruvatquotienten (L/P-Quotient), der den Reduktionszustand der Gewebe angibt, gleich interessant und wichtig (5, 12, 13, 14, 52). Vorangegangene Untersuchungen zeigten, daß tatsächlich ein erniedrigtes Standard-Bicarbonat mit einer Erhöhung der Milchsäurekonzentration einhergeht. Es besteht eine lineare Proportionalität zwischen beiden Werten, so daß der Schluß gerechtfertigt ist, daß die Acidose mit einer Milchsäureanhäufung identisch ist (19).

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß diese Laktatacidose bis zum 2. Lebenstag anhält (16, 24). Diese Feststellung gilt auch für gesunde, reife Neugeborene. Ungeachtet der Tatsache, daß bei diesen Kindern die pulmonale Zirkulation intakt ist und

somit von dieser Seite aus ein ausreichendes O_2-Angebot an die Peripherie gewährleistet ist, wie man aus Werten für $P_{CO_2} > 30$ Torr ersehen kann, besteht auch hier eine metabolische Acidose (16).

Diese "physiologische" Acidose unterscheidet sich demnach nur g r a d u e l l von der oben erwähnten "pathologischen" Acidose geschädigter Kinder.

Unabhängig von der metabolischen Acidose besteht beim reifen Neugeborenen eine respiratorische Acidose, die nach Untersuchungen von ENGSTRÖM und Mitarb. schon 60-120 Minuten nach der Abnabelung ausgeglichen ist (7).

3. Prinzipien der Acidosetherapie

Die effektvollsten Maßnahmen der Acidosebekämpfung sind Intubation, Absaugung der Atemwege, O_2-Gabe, Wechseldruckbeatmung und die Behandlung mit Pufferlösungen (34, 38). Weiterhin sind pflegerische Maßnahmen zu nennen, die darauf abzielen, dem Neugeborenen genügend Wärme (Inkubator, Wärmebett) zuzuführen, um einer unerwünschten Stoffwechselsteigerung und damit der Acidosegefahr entgegenzuwirken. Untersuchungen von KELLNER (18) bei gesunden Frühgeborenen sowie PŘIBYLOVÁ und ZNAMENÁČEK (32) bei reifen Neugeborenen haben gezeigt, daß sowohl die respiratorische als auch die metabolische Acidose bei Kindern während des Aufenthaltes im nicht vorgewärmten Bett stärker zur sauren Seite verschoben wird als bei Warmhaltung der Kinder im Inkubator oder im Wärmebett. Acidoseverstärkend wirkt bei länger dauernder Unterkühlung der Anstieg der Acetacetatkonzentration im Blut infolge vermehrten

Fettmetabolismus nach Erschöpfung der nur geringen Glycogenreserven (30, 48, 51).

Die von USHER (46) eingeführte Therapie mit Natriumbicarbonat-Puffer zielt darauf ab, die Homöostase der Wasserstoffionenkonzentration wiederherzustellen. Außerdem kommt der Trispuffer zur Anwendung, der eine kleine Menge chemisch gebundener CO_2 über die Nieren zur Ausscheidung zu bringen vermag (20).

Die derzeit gebräuchlichsten Medikamente zur Acidosebekämpfung sind:

1) zentralstimulierende M. wie Micoren (R) (31),
2) sympaticomimetische M. wie Alupent (R) (8),
3) vasodilatorische M. wie Complamin (R) (21) und Perphyllon A/XIII (27).

Das von uns in dieser Untersuchungsreihe geprüfte Perphyllon A + enthält in 1 ml

21,25 mg 7-(β-Hydroxyäthyl)-Theophyllin,
6,25 mg Theophyllin,
15,00 mg Papaverin-HCL,
0,15 mg Atropinmethylnitrat (Eumydrin (R) BAYER).

Dem Präparat Perphyllon A kommen aufgrund seiner Zusammensetzung folgende Eigenschaften zu: Theophyllin und Hydroxyäthyltheophyllin wirken als Xanthinderivate gefäßerweiternd, es resultiert daraus eine Erniedrigung des peripheren Widerstandes und damit eine Mehrdurchblutung. Außerdem besteht auch ein Zentralnervensystem - stimulierender Effekt

---

+ Für die Überlassung von Versuchsmengen danken wir dem Chemiewerk Homburg, Frankfurt/Main.

mit Steigerung der Atemfrequenz. Papaverin hat aufgrund seiner spasmolytischen Eigenschaft eine broncho- und vasodilatierende Wirkung. Schließlich wirkt das Atropin infolge seines vagolytischen Effektes in gleicher Richtung (10).
Die atemfrequenzsteigernde Wirkung sowie die broncho- und vasodilatierende Wirkung des Perphyllon A haben MENTZEL (27) zur Anwendung des Präparates bei postnatalen Atmungsstörungen Frühgeborener veranlaßt. Er ging von der Überlegung aus "ob pharmakologisch eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und eine Einschränkung der intraalveolären Exsudation zu erreichen ist" (27). Zur Beurteilung des Therapieerfolges dienten MENTZEL ausschließlich klinische Kriterien, wie die Beobachtung der Atemmechanik, der Motorik, der Hautfarbe sowie des Reflexverhaltens.

4. Fragestellung

MENTZEL deutet seine Beobachtungen als einen günstigen Effekt des Perphyllon A (27). Sie sind u. E. aber nicht ausreichend für eine objektive Beurteilung des Präparates, weil die hierfür unbedingt erforderliche Berücksichtigung der Acidoseparameter fehlt. Wenn ein Präparat als wirksam zur Behandlung respiratorischer Störungen des Neugeborenen bezeichnet werden soll, muß es nicht nur die r e s p i r a t o r i s c h e Acidose (P_{CO_2}) bessern, sondern von noch größerer Bedeutung ist sein Einfluß auf die m e t a b o l i s c h e Acidose. Die vasodilatierende Wirkung des Theophyllin und des Papaverin lassen allerdings eine Verbesserung der peripheren Durchblutung

und eine Besserung der metabolischen Acidose erwarten. Zur Objektivierung der klinischen Beobachtungen sind wir in einer 1. Untersuchungsreihe folgenden Fragen nachgegangen:

1. Ist ein meßbarer Abfall des P_{CO_2} vorhanden?
2. Wie verhalten sich der pH-Wert und das Standard-Bicarbonat unter Perphyllon A?
3. Ist ein P_{O_2} - Anstieg meßbar?
4. Wie verhalten sich die Laktat- und Pyruvatkonzentration sowie der L/P-Quotient?
5. Inwieweit bessert sich unter Perphyllon A die periphere Durchblutung?

Weiterhin gingen wir in einer 2. Untersuchungsreihe der Frage des zentralstimulierenden Effektes des Perphyllon A nach. Zu Recht erwähnt MENTZEL ihn als großen Nachteil der Atemanaleptika, da er mit einer Steigerung des O_2-Verbrauches einhergeht (27). Die dazugehörige vergrößerte Substratumsatzrate beansprucht die Glykogenvorräte des Neugeborenen. Je nach dem vorhandenen Reservoir kann mit einer vorzeitigen Erschöpfung gerechnet werden, was sich insbesondere bei der Gruppe der geschädigten und unreifen Kinder ungünstig auswirken kann. Um das Ausmaß der Energieumsatzsteigerung beurteilen zu können, haben wir diaferometrisch den Verlauf der O_2-Aufnahme und der CO_2-Produktion verfolgt, um damit eine Maßzahl für den Energieverbrauch unter Perphyllon A zu gewinnen. Da beim reifen Frischgeborenen im Gegensatz zur schnell ausgeglichenen respiratorischen Acidose sehr wohl noch eine metabolische Acidose besteht, ist man berechtigt, die Wirkung des Perphyllon A auf die metabolische Acidose bei gesunden reifen Frischgeborenen zu untersuchen.

B Eigene Untersuchungen

1. Methodik

1.1 Erste Untersuchungsreihe

Die erste Serie diente der Bestimmung der Acidoseparameter, der Laktat- und Pyruvatkonzentration, des L/P-Quotienten sowie der Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes unter Perphyllon A. Die Untersuchungen wurden an 11 reifen gesunden Frischgeborenen, deren Durchschnittsgewicht bei 3.400 g lag, durchgeführt. Das jüngste Kind war 13 Minuten, das älteste Kind 14 Stunden alt. Die Geburt von 10 Kindern war normal verlaufen, ein Kind war durch eine Zangenoperation entbunden worden.

Um konstante Stoffwechselbedingungen zu erreichen, wurden die Säuglinge in einen auf 32° C thermoindifferent temperierten Inkubator gelegt (22). Über Kopf und Oberkörper der Kinder wurde eine Plexiglashaube des Diaferometers gestülpt. Sie mußte fest auf der Grundplatte des Inkubators aufliegen, damit keine Ausatmungsluft entweichen konnte.

Zur Messung der zentralen und peripheren Temperatur, die etwa alle 10 Minuten erfolgte, wurde die eine Thermistorsonde (sog. Blasenfühler) eines Sekundenthermometers 8 cm hoch rektal vorgeschoben und die andere auf der Außenseite des Oberschenkels befestigt. Im Anschluß daran erfolgte die erste Blutentnahme. Sobald konstante Stoffwechselbedingungen eingetreten waren, als deren Kriterien die ruhige Haltung, teilweise Schlafen des Kindes und vor allem gleichbleibender O_2-Verbrauch gewertet wurden, erfolgte zum zweiten Mal eine Blutentnahme. Eine derartige Vorperiode dauerte 30-60 Minuten. Perphyllon A wurde sodann in

einer Dosierung von 0,15 ml/kg Körpergewicht (Kgw) intramuskulär injiziert. 20, 100 und 120 Minuten danach wurde wiederum Blut entnommen. Diese Zeitpunkte wurden gewählt, weil sich durch Vorversuche ergeben hatte, daß das Wirkungsmaximum von Perphyllon A bei etwa 20 Minuten p. i. lag und nach 120 Minuten seine Wirkung abgeklungen war.
Insgesamt dauerte jede Untersuchung etwa 2-3 Stunden.

1.1.1 Technik der Blutentnahme

Als Untersuchungsmaterial diente Kapillarblut aus der nicht hyperämisierten Ferse, auf die vor dem Einstich mit einem Hämostilett eine silikonisierende Salbe (Hemo-Lube (R)) dünn aufgetragen worden war. Auf die Hyperämisierung, z. B. durch Chloraethyl, wurde verzichtet, um den erwarteten Effekt der Mehrdurchblutung durch Perphyllon A nicht vorwegzunehmen. Das Blut trat meist spontan und in großen perlenden Tropfen aus und wurde in 70 µl fassenden heparinisierten Kapillarröhrchen (ESCHWEILER-Kapillaren) aufgefangen. Zur Bestimmung von pH, St $[HCO_3]^-$ sowie C_L und C_P wurden je zwei Kapillaren benötigt, die lückenlos mit Blut gefüllt und deren Öffnungen mit RAMSEY-Hochvakuum-Fett verschlossen wurden.

1.1.2 Technik der Messung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion

Die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe wurden interferometrisch bestimmt. Es diente dazu das Universal-Diaferometer nach NOYONS (Abb. 1).

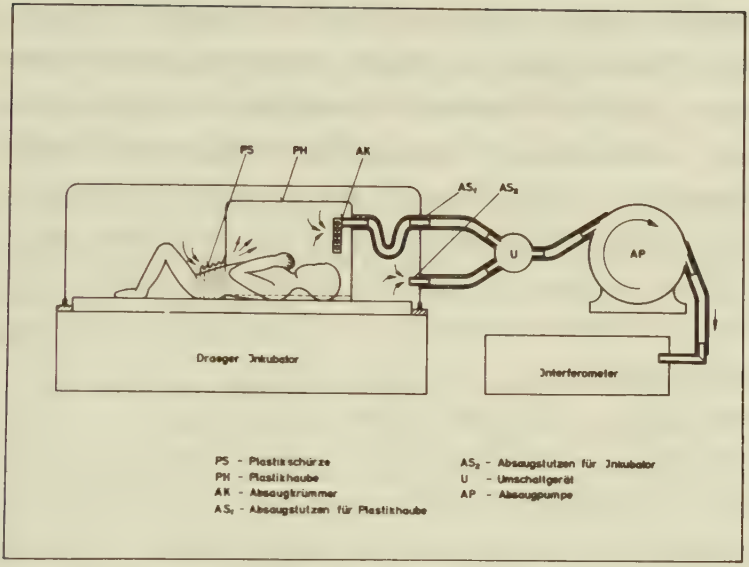

Abb. 1: Versuchsanordnung zur Messung des Sauerstoffverbrauches, der Kohlensäureproduktion und des respiratorischen Quotienten nach LAUTNER (23).

Der mit Hilfe einer Absaugpumpe (AP) mit konstanter Strömungsgeschwindigkeit von 3,9 l/min. in die Plexiglashaube (PH) eingesaugte und an dem Kopf des Kindes vorbeigesaugte Luftstrom wird durch die Atmung des Kindes sauerstoffverarmt und kohlensäureangereichert. Die Konzentrationsunterschiede gegenüber der verbrauchten Atmosphärenluft werden von dem Gerät, das nach dem Prinzip der unterschiedlichen Wärmeleitfähigkeit von Gasen arbeitet, gemessen (22). Die Bedienung des Apparates erfolgte streng nach den Angaben der Herstellerfirma (Kipp und

Zonen, Delft/Holland).

Es wurden jeweils 5 Minuten dauernde Messintervalle in der Vorperiode gewählt. Nach Injektion von Perphyllon A wurden sie auf 15-20 Minuten verlängert, um den Verlauf des Atemgaswechsels möglichst lückenlos zu erfassen. Die auf Millimeterpapier aufgetragenen Galvanometerausschläge dienten der Bestimmung der CO_2-Produktion und des O_2-Verbrauchs. Unter Berücksichtigung des Barometerstandes, der Zimmertemperatur sowie des konstant durchgesaugten Luftstromes wurden nach folgender Formel die Werte für die O_2-Aufnahme und die CO_2-Abgabe berechnet:

Liter O_2/min = Luftstrom (l/min) x ΔO_2 / 100 x u

Liter CO_2/min = Luftstrom (l/min) x ΔCO_2 / 100 x u

ΔO_2 wird aus dem Galvanometerausschlag für O_2 multipliziert mit der Eichkonstanten für O_2 berechnet, ΔCO_2 errechnet sich aus dem Galvanometerausschlag für CO_2 multipliziert mit der Eichkonstanten für CO_2 minus 0,1 ΔO_2.

μ = Faktor zur Reduzierung auf STPD (Standard Temperature, Pressure, Dry = 0° C bei 760 Torr, trocken). Die Eichkonstanten sowie der Faktor u können aus dem Nomogramm ersehen werden.

1.1.3 Messung der Laktat- und Pyruvatkonzentration im Blut

Die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut wurden im enzymatisch-optischen Test mit dem EPPENDORF-Mikrolitersystem am Photometer EPPENDORF bestimmt. Wegen der relativ geringen Blutmengen wurden die ursprünglichen Methoden (3, 9) auf Halbmikroliterverfahren adaptiert (16). Die zur Analyse vorgesehenen Blutmengen wurden sofort mit eisgekühlter Perchlorsäure

enteiweißt, und auch die Neutralisierung mit KOH und die photometrische Bestimmung des Pyruvats, anschließend auch des Laktats, erfolgten unverzüglich. Dieses schnelle Vorgehen ist unerläßlich, da die aus dem Blut extrahierten Pyruvatmengen erst nach der Neutralisation konstant bleiben.

1.1.4 Bestimmung der Acidoseparameter im Blut

Nach der Laktat- und Pyruvatbestimmung wurden die pH-Analysen vorgenommen. Die hierfür vorgesehenen blutgefüllten Kapillaren wurden bei + 4° C im Kühlschrank aufbewahrt, bis die Messung durchgeführt werden konnte.

Die Bestimmung des aktuellen pH-Wertes erfolgte elektrometrisch mit einer Glaselektrode am Mikro-Kombi-Analysator der Fa. ESCHWEILER / Kiel. Standard-Bicarbonat und der Basenüberschuß wurden indirekt bestimmt, indem eine Blutprobe mit zwei bekannten O_2-CO_2-Eichgasgemischen 3 Minuten lang aequilibriert wurde. Die gemessenen pH-Werte wurden bei dem entsprechenden Kohlensäurepartialdruck in ein Säure-Basen-Nomogramm (SIGGAARD - ANDERSEN) eingetragen und es erfolgte die Ablesung der gesuchten Werte (45).

Zur Standard-Bicarbonat und pH-Wert-Messung reichte der Inhalt einer Kapillare (70 µl) aus. Der Partialdruck der Kohlensäure wurde direkt mit einer zweiten Glaselektrode gemessen, der Partialdruck des Sauerstoffs mit einer Mikroplatinelektrode nach LÜBBERS und GLANZMANN. Beide Elektroden sind im zweiten Meßkopf des Mikro-Kombianalysators vereinigt, so daß hierfür ebenfalls nur der Inhalt einer Kapillare (70 µl) erforderlich war.

1.2 Zweite Untersuchungsreihe

In einer zweiten Serie kam es darauf an, möglichst genau und ungestört den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion zu messen, um den stoffwechselsteigernden Effekt des Perphyllon A zu untersuchen. Es wurde deshalb auf die mehrfachen Blutentnahmen verzichtet, die naturgemäß wegen des wiederholten Einstichschmerzes und des damit verbundenen Schreien zu unkontrollierten Steigerungen des Sauerstoffverbrauches führen konnten. Die Untersuchungen wurden an 13 reifen, komplikationslos geborenen Säuglingen durchgeführt. Sie waren nicht älter als 24 Stunden und hatten ein Durchschnittsgewicht von 3.300 g.

Um einen Wirkungsvergleich anstellen zu können, wurde alternierend Perphyllon A und als Placebo physiologische Kochsalzlösung intramuskulär injiziert. Ein Säugling erhielt erst Perphyllon A und dann physiologische Kochsalzlösung, bei dem nächsten Kind wurde die Folge der Injektionen umgekehrt. Zunächst erhielten 3 Säuglinge gemäß der Empfehlung von MENTZEL (28) eine Dosis von 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A. Auffallend war, daß es bei dieser Dosierung zu einer erheblichen Atemfrequenzsteigerung, zu starker Bewegungsunruhe und zu einem Sauerstoffmehrverbrauch kam, was wahrscheinlich auf die zentral stimulierende Wirkung des Perphyllon A zurückzuführen war. Aufgrund dieser Feststellung wurde die Dosis auf 0,1 ml/kg Kgw reduziert. Kinder, bei denen diese Dosis keine meßbare Wirkung zeigte, erhielten anschließend 0,15 ml/kg Kgw, in einigen Fällen auch 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A. So wurde in dieser Serie

0,1 ml/kg Kgw bei 10 Säuglingen, 0,15 ml/kg Kgw bei 3 Säuglingen und 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A bei 7 Säuglingen injiziert.

Physiologische Kochsalzlösung, die jedem Kind nur einmal intramuskulär injiziert wurde, erhielten 9 Säuglinge in einer Dosierung von 0,2 ml/kg Kgw. Bei 2 Kindern wurde auf sie verzichtet, da eine nochmalige Injektion wegen der in diesen Fällen stark ausgeprägten zentralstimulierenden Wirkung des Perphyllon A nicht zumutbar erschien.

2. Ergebnisse

2.1 Erste Untersuchungsreihe

Die Untersuchungen der 1. Reihe dienten der Bestimmung der Wirkung des Perphyllon A auf die metabolische sowie respiratorische Acidose des Neugeborenen.

2.1.1 Die Abbildung 2 stellt eine typische Einzeluntersuchung dar, bei deren Beginn der Säugling 20 Minuten alt war. Perphyllon A wurde in einer Dosierung von 0,15 ml/kg Kgw injiziert.

Auf der Abszisse ist die Zeit (t) aufgetragen, auf den Ordinaten sind der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$), die Kohlensäureproduktion ($\dot{V}_{CO_2}$), der respiratorische Quotient (RQ), darunter der Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruck des Blutes (P_{O_2}, P_{CO_2}), der Blut-pH, das Standard-Bicarbonat (St $[HCO_3]^-$) sowie die Konzentration von Laktat und Pyruvat im Blut (C_L, C_P) und schließlich der L/P-Quotient wiedergegeben.

Der in der Vorperiode im Durchschnitt bei 7,04 ml/kg/min

liegende $\dot{V}_{O_2}$ hat sich nach Perphyllon A nicht geändert. Er liegt bis 30 Minuten p. i. ebenfalls im Durchschnitt bei 7,08 ml/kg/min. Der bis zu 10 Minuten p. i. erkennbare Sauerstoffmehrverbrauch von 1 ml/kg/min gegenüber der Vorperiode ist wie auch der Sauerstoffmehrverbrauch nach der dritten Blutentnahme wahrscheinlich dem Einstichschmerz und dem damit verbundenen Schreien des Kindes zuzuschreiben.
$\dot{V}_{CO_2}$ ändert sich nach Perphyllon-A-Gabe nur unwesentlich und liegt bis 30 Minuten p. i. durchschnittlich bei 5,9 ml/kg/min. In der Vorperiode betrug $\dot{V}_{CO_2}$ 5,2 ml/kg/min im Durchschnitt. Aufgrund dieser Ergebnisse änderte sich auch der RQ nur unwesentlich. Der Blut-pH besserte sich nach Perphyllon A infolge der Normalisierung sowohl der respiratorischen Acidose (P_{CO_2} sinkt von 47 Torr auf 28 Torr) als auch der metabolischen Acidose (St $[HCO_3]^-$ steigt von 18,4 mÄqu/l auf 20,8 mÄqu/l). Dementsprechend sinkt auch die Laktatkonzentration im Blut (C_L) von 2,24 µMol/ml auf 1,09 µMol/ml ab. Auffallend ist der anfängliche Anstieg von Pyruvat im Blut nach Perphyllon A auf 0,0755 µMol/ml. Der Ausgangswert für P_{O_2} liegt mit 57 Torr ohnehin hoch und steigt nach Perphyllon A nur unwesentlich, nämlich auf 60,5 Torr an.
Den Ergebnissen dieser Einzeluntersuchung ist zu entnehmen, daß sich in diesem Fall die Acidose nach der Perphyllon-A-Injektion ohne energetischen Mehraufwand gebessert hat.

2.1.2 Der Verlauf sämtlicher gemessenen Werte aller Versuche ist in Tabelle I des tabellarischen Anhangs wiedergegeben. In den folgenden Abbildungen sind die Werte der Tabelle I

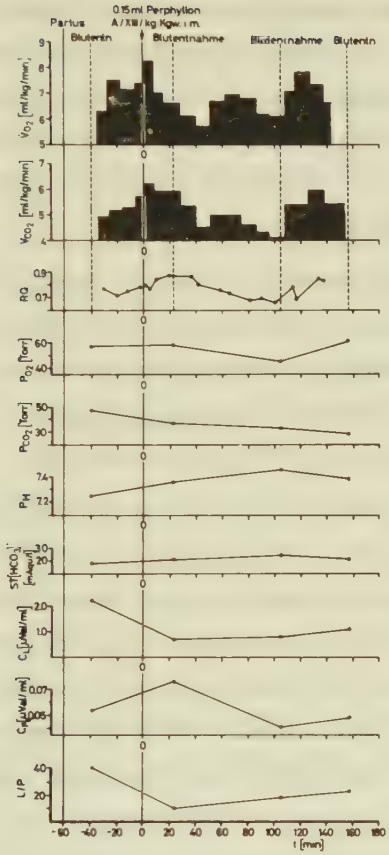

Abb. 2: Graphische Darstellung der untersuchten Parameter vor und nach Perphyllon A bei einem 20 Minuten alten Säugling (Nr. 5/68).
Erläuterung der Abbildung S. 19/20.

graphisch dargestellt (Abb. 3-9). In diesen Abbildungen, die als Punktdiagramme gezeichnet sind, wurden auf der 45°-Geraden von der Abszisse aus die Werte der Vorperiode aufgetragen (offene Symbole). Die geschlossenen Symbole, über die Ordinate aufgetragen, geben die Werte nach Perphyllon-A-Gabe wieder. Die den Versuchen zugeordneten Symbole sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Betrachtet man die Werte für den P_{CO_2} (Abb. 3), so ist zu erkennen, daß dieser nach Perphyllon A abnimmt. Hohe P_{CO_2}-Werte von 40-50 Torr sinken auf Werte von 25-30 Torr ab. Anfänglich normale Werte bleiben gleich, nur in einem Fall ist ein Anstieg des P_{CO_2} (o) zu verzeichnen.

Der P_{O_2} im Kapillarblut (Abb. 4) ist bei dem untersuchten Neugeborenenkollektiv von Anfang an hoch (50-60 Torr) und kommt den Werten sehr nahe, die zu dieser Lebensphase im arteriellen Blut angegeben werden (50). Bei den gemessenen Ausgangswerten > 50 Torr kommt es nach Perphyllon A in etwa gleichem Maße zu einem Anstieg bzw. Absinken des P_{O_2}. Bei niedrigen Ausgangswerten ist zwar immer ein Anstieg zu verzeichnen, jedoch kann bei der geringen Zahl dieser Messungen hieraus keine sichere Aussage gemacht werden.

In Abb. 5 sind die aktuellen pH-Werte eingetragen. Bei der Mehrzahl der Untersuchungen liegen die Ausgangswerte im Bereich der Norm. Eine wesentliche Beeinflussung durch Perphyllon A ist nicht zu erkennen. Bei 3 Fällen mit deutlich erniedrigten Werten kam es zu einem Anstieg des pH bis in den Normbereich.

Die St $[HCO_3]^-$ -Werte (Abb. 6) verhalten sich nicht einheitlich. Neben einigen Fällen, bei denen es nach Perphyllon A zu einem Anstieg des St $[HCO_3]^-$ und damit zu einer günstigen Beeinflussung der metabolischen Acidose kommt, konnte bei anderen Kindern ein Absinken des St $[HCO_3]^-$ nach Perphyllon A beobachtet werden.

Die Ausgangswerte für C_L (Abb. 7) schwanken erheblich und liegen zwischen 0,37 µMol/ml und 8,6 µMol/ml. Es kann eine gewisse Ähnlichkeit im Verhalten der Laktatwerte sowie der pH- und P_{O_2} -Werte nach Perphyllongabe festgestellt werden. So hat man den Eindruck, daß auch im Falle der Laktatkonzentrationen im Blut anfangs normale Werte durch Perphyllon A unbeeinflußt bleiben, während hohe initiale Konzentrationen nach Perphyllon-A-Gabe absinken (in 5 von 8 Fällen).

Auch die Ausgangswerte für C_P schwanken erheblich. Dabei fällt aber auf, daß C_P nur einmal abnimmt, in allen weiteren Fällen bleiben die Werte gleich oder steigen an. Diese Ergebnisse sind aus Abb. 8 ersichtlich, in der sich der größte Teil der Meßwerte oberhalb der 45°-Geraden anordnet.

Der L/P-Quotient (Abb. 9) liegt zu Beginn der Untersuchung immer hoch. In 8 Fällen konnte nach Perphyllon-A-Gabe ein Absinken des Quotienten beobachtet werden, 3 mal steigt er infolge der Erhöhung von C_L an.

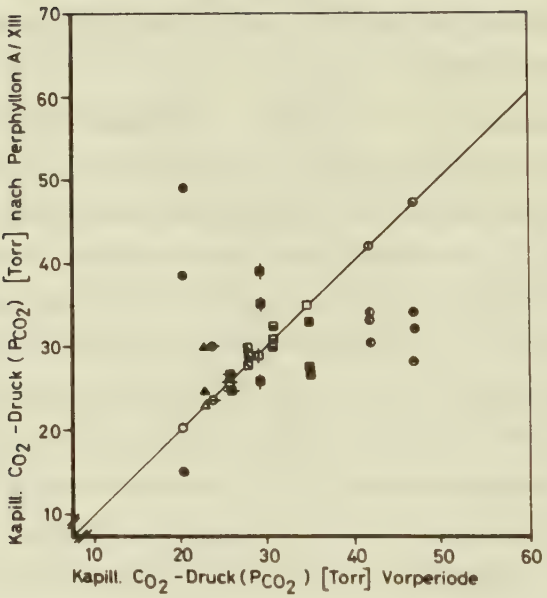

Abb. 3: P_{CO_2} vor und nach Perphyllon-A-Gabe. Abgesehen von einem Fall (o) wird eine bestehende Hyperkapnie durch Perphyllon A beseitigt.

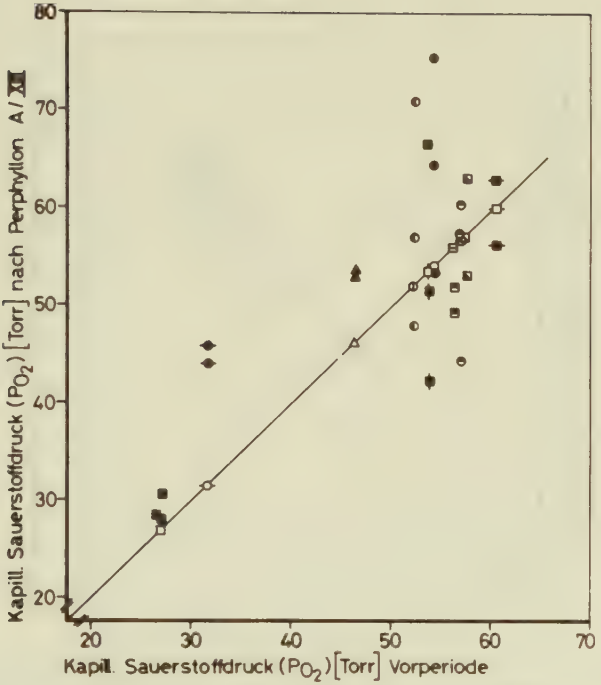

Abb. 4: P_{O_2} vor und nach Perphyllon-A-Gabe.
In den meisten Fällen liegt der P_{O_2} zwischen 50-60 Torr. Diese Werte steigen bzw. sinken nach Perphyllon A in etwa gleichem Maße. Niedrige Ausgangswerte haben nach Perphyllon-A-Gabe steigende Tendenz.

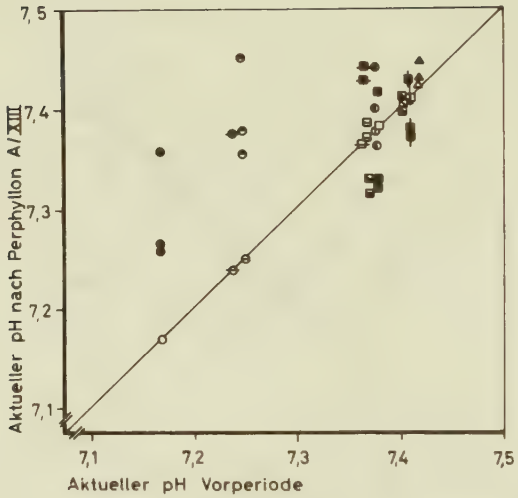

Abb. 5: Aktueller pH vor und nach Perphyllon-A-Gabe. Dekompensierte Acidosen werden durch Perphyllon A in den Bereich der Norm gebracht.

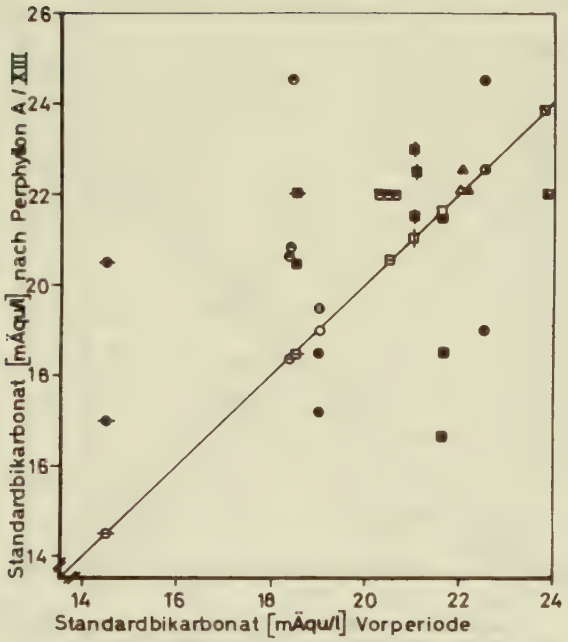

Abb. 6: Standard-Bicarbonat vor und nach Perphyllon-A-Gabe.
Keine einheitliche Beeinflussung der Standard-Bicarbonatwerte durch Perphyllon A.

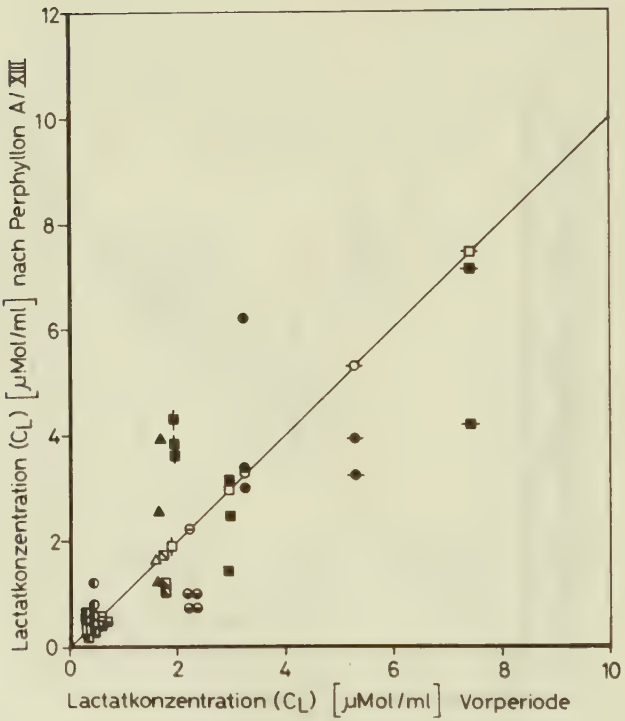

Abb. 7: Laktatkonzentrationen vor und nach Perphyllon-A-Gabe.
Eine eindeutige Beeinflussung der Laktatkonzentration durch Perphyllon A ist nicht feststellbar.

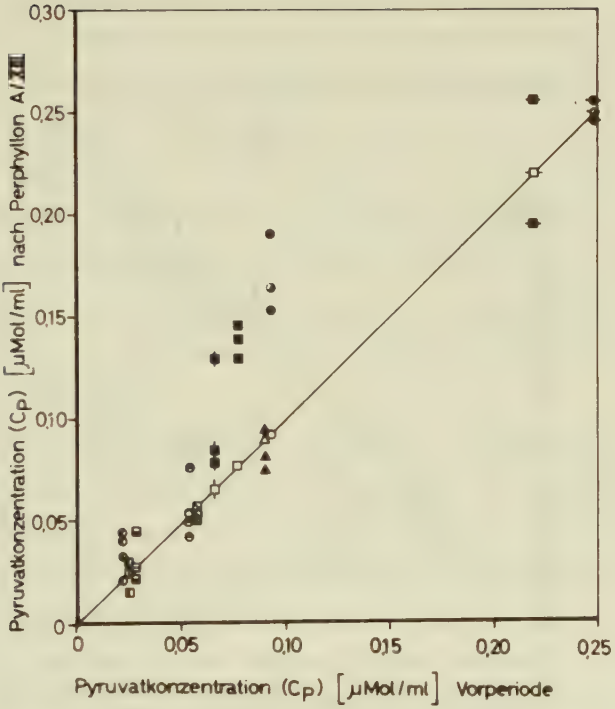

Abb. 8: Pyruvatkonzentrationen vor und nach Perphyllon-A-Gabe.
Die Pyruvatkonzentration im Blut steigt bis auf einen Fall (Δ) nach Perphyllon A an.

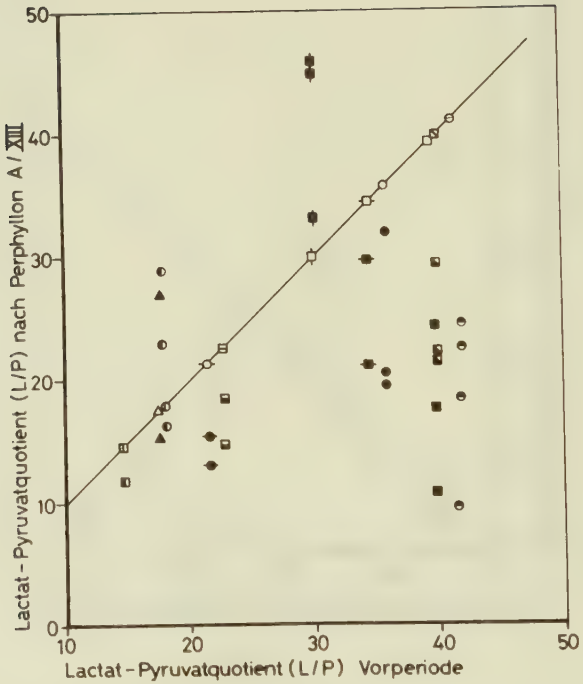

Abb. 9: L/P-Quotient vor und nach Perphyllon-A-Gabe. Der L/P-Quotient liegt anfangs immer hoch. Nach Perphyllon A sinkt er in 8 Fällen, 3 mal steigt er an.

2.2 Zweite Untersuchungsreihe

Die Untersuchungen der 2. Serie dienten der Bestimmung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion, um aus diesen Meßwerten einen möglicherweise bestehenden Einfluß auf die energetische Situation des Neugeborenen zu ersehen. Im Gegensatz zu der 1. Untersuchungsreihe wurde hier auf die mehrmaligen Blutentnahmen verzichtet, um die durch den wiederholten Einstichschmerz und das Schreien des Kindes verursachten Steigerungen des Sauerstoffverbrauches zu verhindern.

2.2.1 Die Abbildung 10 stellt wiederum eine Einzeluntersuchung dar, bei deren Beginn das Kind 5 Stunden und 32 Minuten alt war.

Auf den Abszissen ist die Zeit (t) aufgetragen, auf den Ordinaten die Kohlensäureproduktion ($\dot{V}_{CO_2}$), der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) sowie der respiratorische Quotient (RQ). t_o ist jeweils der Zeitpunkt der Injektion von Perphyllon A (geschlossene Symbole) und von physiologischer Kochsalzlösung (offene Symbole). Für beide Präparate betrug die Dosis 0,2 ml/kg Kgw, wie sie von MENTZEL (28) für Perphyllon A angegeben ist. Kurz nach der Injektion steigen der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion für etwa 10 Minuten mäßig an. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch das gleichzeitig zu beobachtende Schreien des Kindes infolge des Schmerzreizes durch die Injektion bedingt. Nach Normalisierung der Werte kommt es nach weiteren 10 Minuten zu einer deutlichen Stoffwechselsteigerung unter Perphyllon A mit einem Maximum bei 30 Minuten p. i. und einer Gesamtdauer von 50-60 Minuten.

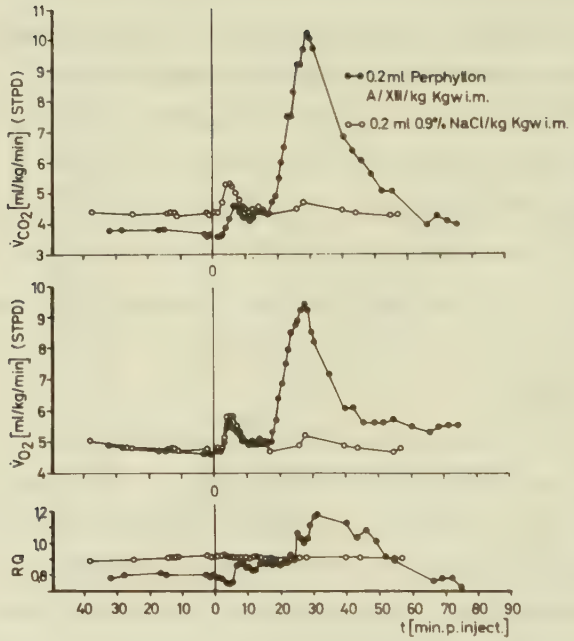

Abb. 10: Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion sowie der RQ vor und nach Perphyllon-A-Gabe bei einem 5 Stunden und 32 Minuten alten Säugling (Nr. 57/67).
Nach Perphyllon A (0,2 ml/kg Kgw) steigt die CO_2-Abgabe auf das 2,5-fache, der O_2-Verbrauch auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Ebenso steigt der RQ als Hyperventilationseffekt auf 1,2 an.

Die CO_2-Abgabe steigt auf das 2,5-fache, der O_2-Verbrauch auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Bemerkenswert ist der Anstieg des RQ auf 1,2 als Ausdruck einer Hyperventilation. Nach physiologischer Kochsalzlösung hingegen ist eine Stoffwechselsteigerung abgesehen von der durch das Schreien nach

der Injektion bedingten nicht zu ersehen. Der O_2-Verbrauch und die CO_2-Abgabe weisen gegenüber der Vorperiode keine Zunahme auf. Der für unsere Betrachtungen wichtigere O_2-Verbrauch liegt in der Vorperiode im Mittel bei 4,82 ml/kg/min und bis 60 Minuten nach der Injektion bei 4,90 ml/kg/min. Der Wert für den RQ beträgt 0,9 und bleibt konstant.

2.2.2 In Abbildung 11 sind die absoluten Änderungen des O_2-Verbrauches graphisch dargestellt. Die Werte hierfür sind der Tabelle II zu entnehmen, in der die Änderungen des O_2-Verbrauches nach Perphyllon A in unterschiedlicher Dosierung und nach physiologischer Kochsalzlösung für jeden einzelnen Versuch eingetragen sind. Die absoluten Änderungen des O_2-Verbrauches ergeben sich aus der Wirkungsdauer des Perphyllon A und dem O_2-Mehrverbrauch dieser Periode. Als Wirkungsdauer des Perphyllon A bzw. der physiologischen Kochsalzlösung wird der Zeitraum vom Anstieg des O_2-Verbrauches bis zum Absinken auf den Ausgangswert der Vorperiode oder einen konstanten Endwert definiert. Der O_2-Mehrverbrauch ergibt sich durch Integration über diesen Zeitabschnitt, vermindert um das Integral eines gleichlangen Vorperiodenabschnittes. Aus der Abb. 11 ist zu ersehen, daß es nach einer Perphyllon-A-Dosis von 0,2 ml/kg Kgw immer zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches kommt. Teilweise werden extrem hohe Werte erreicht. Deutlich wird der Anstieg des O_2-Verbrauches vor allem im Versuch Nr. 64. Gegenüber der Vorperiode beträgt der O_2-Mehrverbrauch nach Perphyllon A 331,84 ml/kg Kgw.

Nach einer Perphyllon-A-Dosis von 0,1 ml/kg Kgw bzw. 0,15 ml/kg Kgw ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt. So kommt es nach 0,15 ml/kg Kgw Perphyllon A einmal zu einem Anstieg des O_2-Verbrauches gegenüber der Vorperiode von 137,17 ml/kg Kgw (Nr. 68), 2 mal zu einer Abnahme. Ebenso unterschiedlich verhält sich der O_2-Verbrauch nach 0,1 ml/kg Kgw Perphyllon A. Hier ist 6 mal ein Anstieg und 4 mal ein Abfall zu verzeichnen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es nach Gabe von 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A zu einem deutlichen O_2-Mehrverbrauch kommt, während die Gabe von 0,1 bzw. 0,15 ml/kg Kgw Perphyllon A keinen eindeutigen Effekt hervorruft.

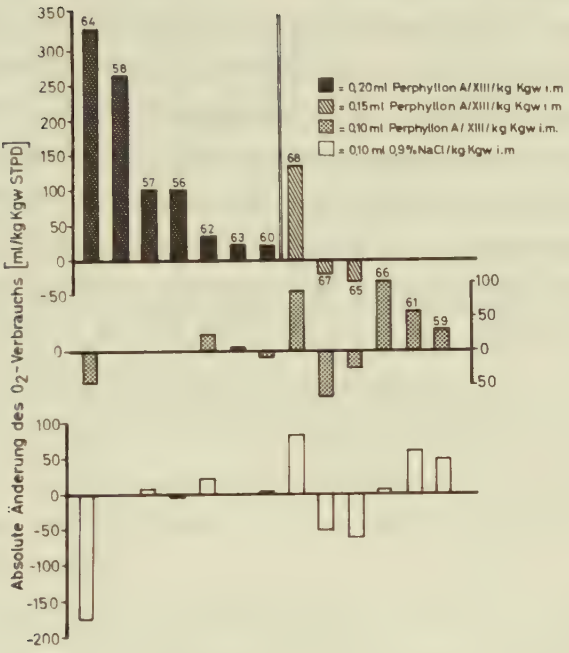

Abb. 11: Absolute Änderung des Sauerstoffverbrauches nach verschiedenen Perphyllon-A-Dosen sowie nach 0,9%iger NaCl. Nach 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A kommt es immer zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches. Keine einheitliche Tendenz nach 0,15 ml/kg Kgw sowie 0,1 ml/kg Kgw Perphyllon A. Gleiches gilt für 0,9%ige NaCl.
Die Ziffern über den Säulen geben jeweils die Versuchsnummern an.

2.2.3 Instruktivere Werte hinsichtlich des O_2-Mehrverbrauc erhält man, wenn der O_2-Verbrauch in Relation zur Hauttemperat des Kindes gesetzt wird. Eine derartige Betrachtung erscheint sinnvoll, da der gefäßdilatierende Effekt des Perphyllon A ein Mehrdurchblutung und infolgedessen auch eine Erhöhung der Haut temperatur erwarten läßt. Die darauf folgende vermehrte Wärmea gabe wird durch eine thermoregulatorisch bedingte Steigerung d O_2-Verbrauches kompensiert. Abb. 12 zeigt die Abhängigkeit von Hauttemperatur und Sauerstoffverbrauch in der Vorperiode. Für Meßwerte wurde eine Regressionsgerade errechnet und ebenfalls die Abbildung eingezeichnet. Die Gleichung hierfür lautet:

$$\dot{V}_{O_2} = -0{,}63\ (T_H) + 27{,}43$$

Deutlich geht daraus die negative Korrelation beider Parameter hervor.

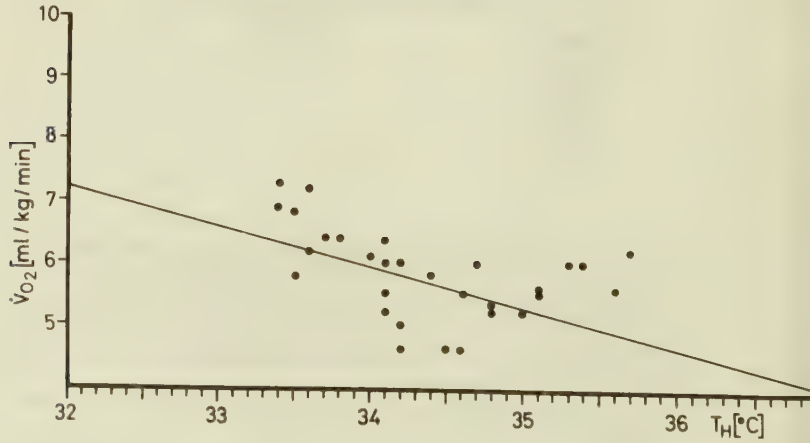

Abb. 12: Abhängigkeit von Hauttemperatur (T_H) und Sauerstoffve brauch ($\dot{V}_{O_2}$) in der Vorperiode. Die Untersuchungen fanden in einem auf 32° C thermoindifferent temperierten Inkubator sta Aus dem Verlauf der Regressionsgeraden erkennt man die negativ Korrelation beider Parameter.

In Abbildung 13 sind $\dot{V}_{O_2}$ und T_H nach verschiedenen Perphyllon-A-Dosen wiedergegeben. Es ist zu ersehen, daß die Hauttemperatur ansteigt, was wiederum besonders nach Gabe von 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A deutlich wird. Aber auch bei niedrigeren Dosierungen (0,1 bzw. 0,15 ml/kg/Kgw) ist eine Verschiebung der Meßpunkte nach rechts und damit eine Erhöhung der Hauttemperatur in geringerem Maße ersichtlich. Der O_2-Verbrauch aber nimmt trotz ansteigender Hauttemperatur zu. Dies ist in Abb. 13 daraus zu erkennen, daß die Meßwerte des O_2-Verbrauches bis auf wenige Ausnahmen über der Regressionsgeraden liegen.

Stellen wir zusammenfassend das Verhalten des O_2-Verbrauches in der Vorperiode dem nach Perphyllon-A-Injektion gegenüber, so ist folgendes festzustellen: Aufgrund der Erwärmung des Kindes im thermoindifferent temperierten Inkubator wird in der Vorperiode die Größe der regulativen Steigerung der Wärmebildung immer geringer. Dies wird deutlich an der Abnahme des O_2-Verbrauches.

Im Gegensatz dazu aber nimmt der O_2-Verbrauch nach Perphyllon-A-Injektion trotz steigender Hauttemperatur weiter zu. Dies wird von uns als ein Zeichen dafür gedeutet, daß hier eine thermoregulatorisch bedingte Steigerung des Energieumsatzes vorliegen muß, um die aufgrund der Vasodilatation vermehrte Wärmeabgabe zu kompensieren.

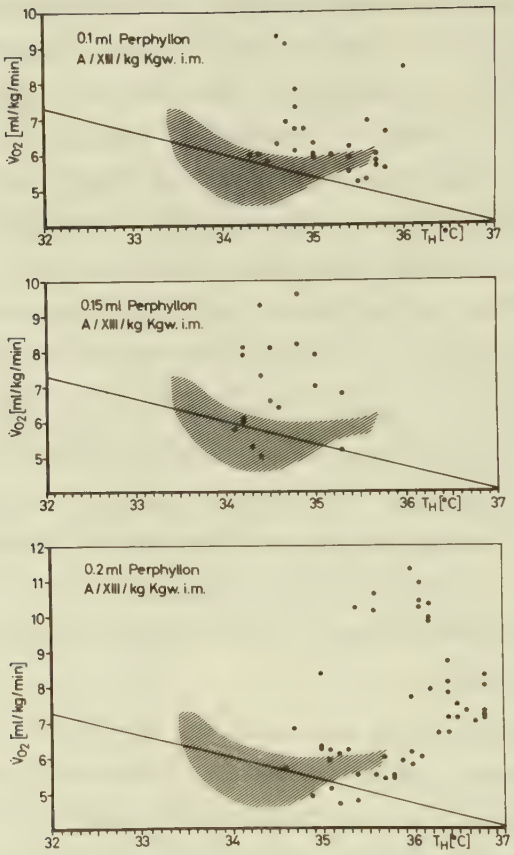

Abb. 13: Abhängigkeit von Hauttemperatur (T_H) und Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) nach Perphyllon A. Die schraffierte Fläche ergibt sich aus den Meßpunkten der Vorperiode (Abb. 12). Die Hauttemperatur steigt nach Perphyllon A an (Meßwerte liegen überwiegend rechts von der schraffierten Fläche), im Gegensatz zur Vorperiode nimmt der Sauerstoffverbrauch unter Perphyllon A zu (Meßwerte liegen bis auf wenige Ausnahmen oberhalb der Regressionsgeraden).

C Diskussion

Die Therapie der Neugeborenenacidose mit Perphyllon A stützt sich auf die Annahme, daß durch dieses Medikament eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches erzielt werden kann (27). Diese Verbesserung soll durch die Kombination der gefäßdilatierenden Wirkung des Theophyllin und der damit einhergehenden Erniedrigung des Strömungswiderstandes im Lungenkreislauf (41), der zentralstimulierenden Wirkung des Theophyllin mit Steigerung der Atemfrequenz einerseits sowie mit dem bronchodilatierenden Effekt des Papaverins und des Atropins andererseits erreicht werden.

Die Untersuchungen von MENTZEL zeigen, daß eine "postnatale Atemstörung" durch Perphyllon A beeinflußt werden kann, jedoch die Kriterien des Therapieerfolges "mußten sich nur nach klinischen Gesichtspunkten ausrichten", gemessen an der Atemtiefe, dem Atemrhythmus, an Einziehungen und der Hautfarbe (27).

Aufgrund dieser Beobachtungen kann eine Verbesserung der respiratorischen Acidose angenommen werden, Messungen der Acidoseparameter hingegen, die für die Beurteilung des Kindes ebenso wichtig sind, wurden bisher nicht durchgeführt.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß nach Gabe von Perphyllon A (0,15 ml/kg Kgw) die respiratorische Acidose positiv beeinflußt wird. Dies ist ersichtlich aus dem Absinken erhöhter P_{CO_2}-Werte (Abb. 3) sowie aus der gleichzeitigen Normalisierung des aktuellen pH (Abb. 5).

Der konventionelle Parameter der metabolischen Acidose, das Standard-Bicarbonat, hingegen erfährt unter Perphyllon A keine Beeinflussung (Abb. 6).

Der P_{O_2} im Kapillarblut (Abb. 4) liegt schon zu Beginn der Untersuchungen hoch (im Mittel bei 50 Torr) und kommt somit den in der Postnatalperiode gemessenen arteriellen P_{O_2}-Werten sehr nahe (50). Aufgrund dieser Tatsache ist die Annahme gerechtfertigt, daß in dem Kapillarblut keine Hypoxiebedingungen vorliegen. Somit nimmt es nicht wunder, daß der P_{O_2} durch Perphyllon A nicht sicher beeinflußt wird.

Ungeachtet des ausreichenden O_2-Angebotes werden in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern hohe Laktatkonzentrationen im Blut gefunden (16, 23, 26, 29, 36, 47). Auch nach Perphyllon-A-Injektion kann eine eindeutige Beeinflussung des Laktatspiegels nicht gesehen werden. Von den insgesamt 8 Fällen mit erhöhter Laktatkonzentration kommt es 5 mal zu einer Erniedrigung der Werte, aber in 3 Fällen steigt der Laktatgehalt im Plasma an (Abb. 7).
Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, daß der Laktatspiegel während der ersten 48 Lebensstunden hoch liegt und erst am 3. Tag post partum der Normwert erreicht ist (16, 24).
Offenbar ist bei Neugeborenen das Gleichgewicht von NAD/NADH zugunsten des NADH und somit zur Seite des Laktats verschoben, was mit einer Erhöhung des L/P-Quotienten, und damit des Reduktionszustandes der Gewebe einhergeht (13).
Als Erklärung dafür mag dienen, daß in der Postnatalperiode die Fähigkeit, Laktat in ausreichender Menge zu eliminieren,

noch nicht voll entwickelt ist, obwohl ein genügendes O_2-Angebot besteht. Für diese Annahme sprechen Untersuchungsergebnisse intravenöser Laktatbelastungstests an Frühgeborenen von CIAMPOLINI u. Mitarb. (4), Untersuchungen von KAISER u. BREMSTELLER (15) über die Verzögerung der Elimination exogen zugeführten Laktats bei Meerschweinchen und schließlich Untersuchungen von DAWKINS (6) an Ratten über die Unreife der Enzymsysteme des Tricarbonsäurecyclus in der Neugeborenenperiode.

Eine Betrachtung des L/P-Quotienten läßt erkennen, daß es nach Perphyllon-A-Injektion zum Absinken der Werte kommt und damit zu einer günstigen Beeinflussung des Reduktionszustandes der Gewebe (Abb. 9). Jedoch ist hierfür - unabhängig von dem Abfall der Laktatkonzentration - auch die Pyruvatkonzentration im Blut verantwortlich zu machen. Wie aus Abb. 8 zu ersehen ist, sinkt die Pyruvatkonzentration nach Perphyllon A nur einmal ab, ansonsten bleibt sie gleich oder steigt an. Diese Tatsache kann Ausdruck eines erhöhten Stoffwechselumsatzes sein, wenn man davon ausgeht, daß das Pyruvat eine Schlüsselstellung als Metabolit im Abbau der Glucose einnimmt (23). Unter aeroben Bedingungen wird der größte Teil des Pyruvat über die oxydative Decarboxylierung in Acetyl-Co-A überführt und als solches in den Citronensäurecyclus übernommen. In einer nicht oxydativen Abbaureaktion wird das Pyruvat direkt zu Laktat reduziert, wobei als Cozymase die Laktatdehydrogenase (LDH) fungiert. Im letzteren Fall wäre zu erwarten, daß bei vermehrt anfallendem Pyruvat auch die Laktatkonzentration im Blut ansteigt, was aus unseren Untersuchungen in 3 von 8 Fällen hervorgeht. Allerdings

reicht der Beobachtungszeitraum des Verlaufes der Laktat- bzw. Pyruvatkonzentration im Blut nur bis 120 Minuten post partum, so daß über das weitere Verhalten dieser beiden Parameter keine Aussage getroffen werden kann.

Wie aus der Betrachtung der Regressionsgeraden der Abb. 12 hervorgeht, sinkt durch Erwärmung des Kindes im thermoindifferent temperierten Inkubator der Sauerstoffverbrauch kontinuierlich ab. Dies Ergebnis entspricht den Untersuchungen von BRÜCK und Mitarb., die den Stoffwechsel bei verschiedenen Außentemperaturen verfolgten und feststellten, daß bei Anstieg der Kammertemperatur der Stoffwechsel rasch abnahm, dann aber zunahm, wenn die Außentemperatur etwa 23° C (Zimmertemperatur) erreichte (2). Ähnliches konnten PŘIBYLOVÁ u. ZNAMENÁČEK berichten (33).

Anders liegen die Ergebnisse nach Perphyllon-A-Injektion. Deutlich ist aus Abb. 13 zu erkennen, daß die Hauttemperatur weiter ansteigt, daß aber gleichzeitig der O_2-Verbrauch zunimmt. Dies kann als echte thermoregulatorische Leistung des Organismus gedeutet werden, um auf diese Weise die vermehrte Wärmeabgabe aufgrund der Gefäßdilatation zu kompensieren. Es ist bekannt, daß der Säugling die Fähigkeit zur Temperaturregelung schon von Geburt an besitzt (2). Hinzu kommt, daß wir im Gegensatz zu den Aussagen von MENTZEL (27) bei einem Teil der von uns untersuchten Kinder nach Gabe von Perphyllon A (vor allem in der Dosierung von 0,2 ml/kg Kgw) erhebliche Erregungszustände mit deutlicher Zunahme der Atemfrequenz beobachten konnten.

Die positive Wirkung des Perphyllon A auf die respiratorische Acidose sowie den Reduktionszustand der Gewebe ist nicht zu verkennen, doch wird sie mit einer Stoffwechselsteigerung erkauft, was wir an Hand des O_2-Mehrverbrauches zeigen konnten (Abb. 11, 13). Dabei ist zu bedenken, daß die Kohlehydratreserven, die beim reifen Neugeborenen nur 34 g betragen, post partum rasch abnehmen und innerhalb von 6-10 Stunden erschöpft sind (37, 42, 49). Mit zunehmender Erschöpfung des Glykogenreservoirs muß das Neugeborene zur Deckung seines Energiebedarfes auf Fettreserven zurückgreifen, was sich in einer Erhöhung des Fettsäurespiegels im Blut dokumentiert (30, 48, 51).

Prekär kann die Situation bei unreifen Neugeborenen werden. Da erst in den letzten Wochen der Fetalzeit die Einlagerung des Glykogens vor allem in die Leber erfolgt, ist das Glykogenreservoir dieser Kinder kleiner und somit auch schneller erschöpfbar (43, 44). Zum anderen weisen BRÜCK u. Mitarb. auf die bei Frühgeborenen infolge der ungünstigen Oberflächen-Volumen-Verhältnisse und der geringeren Dicke der wärmeisolierenden Körperschale relativ größeren Wärmeverluste als bei reifen Neugeborenen hin. Diese werden vom Säugling durch eine Steigerung des Energieumsatzes beantwortet (1). Hinzu kann das gerade bei Frühgeborenen relativ häufig auftretende Atemnotsyndrom kommen, das infolge der Beanspruchung der Atemmuskulatur wiederum einen vermehrten Energiebedarf nach sich ziehen muß. WOLF und MELICHAR fanden in solchen Fällen eine erhebliche Mobilisation des Fettdepots, das besonders bei sehr unreifen

Frühgeborenen (ca. 1000 g schwer) ebenfalls klein ist und nur 10-20 g beträgt (51).

Aus den hier wiedergegebenen Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß Perphyllon A bei termingerecht geborenen asphyktischen Kindern zur schnelleren Beseitigung einer Acidose erfolgversprechend angewendet werden kann, jedoch muß mit einem vermehrten Energiebedarf gerechnet werden. Wenn es der Zustand des Kindes erlaubt, sollte zusätzlich Glucose gegeben werden.

Nicht sinnvoll erscheint es uns dagegen, Frühgeborenen in Anbetracht der oben aufgezeigten ungünstigeren Ausgangsposition Perphyllon A bei bestehender Asphyxie zu verabreichen, um deren nur geringe Energievorräte nicht zusätzlich zu mobilisieren und anzugreifen.

D Zusammenfassung

In einer ersten Untersuchungsreihe wurden bei 11 reifen, gesunden Neugeborenen während der ersten 2-3 Stunden post partum 1-2 mal vor und 2-3 mal nach Gabe von 0,15 ml/kg Kgw Perphyllon A P_{CO_2}, P_{O_2}, Standard-Bicarbonat, die pH-Werte sowie C_L und C_P im Blut bestimmt. Um konstante Stoffwechselbedingungen zu erreichen, haben wir die Säuglinge in einen auf 32° C thermoindifferent temperierten Inkubator gelegt. Gleichzeitig wurden diaferometrisch die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe sowie der respiratorische Quotient gemessen. Die Acidoseparameter sowie P_{O_2} sind elektrometrisch bestimmt worden, die Messung der Laktat- und Pyruvatkonzentration erfolgte nach dem enzymatisch-optischen Test im Halbmikroliterverfahren.

An Hand der P_{CO_2}- und pH-Werte konnte festgestellt werden, daß eine bestehende Hyperkapnie nach Gabe von 0,15 ml/kg Kgw Perphyllon A beseitigt sowie dekompensierte Acidosen in den Bereich der Norm gebracht werden.

P_{O_2} im Kapillarblut lag schon zu Beginn der Untersuchungen hoch, so daß hypoxaemische Bedingungen ausgeschlossen werden konnten.

Die Laktatkonzentrationen im Blut zeigten nach Perphyllon A sowohl steigende als auch fallende Tendenz. Der L/P-Quotient und damit der Reduktionszustand der Gewebe jedoch wurde durch Perphyllon A günstig beeinflußt. Dafür sind unabhängig von den Laktatkonzentrationen die nach Perphyllon A gleichbleibenden

oder ansteigenden Pyruvatkonzentrationen verantwortlich. Als Ursache für den Anstieg der Werte wurde eine Stoffwechselsteigerung angenommen.

So kam es in einer zweiten Untersuchungsreihe, die unter gleichen Bedingungen wie die erste durchgeführt wurde, darauf an, exakt und durch Blutentnahmen ungestört die O_2-Aufnahme und die CO_2-Abgabe zu bestimmen. Die Untersuchungen fanden an 13 gesunden, normalgewichtigen Neugeborenen statt; die Perphyllon-A-Dosis lag zwischen 0,1-0,2 ml/kg Kgw.

Es konnte gezeigt werden, daß der O_2-Verbrauch trotz zunehmender Hauttemperatur vor allem nach 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A z. T. beträchtlich ansteigt. Außerdem wurden teilweise erhebliche Erregungszustände wiederum vor allem nach 0,2 ml/kg Kgw Perphyllon A beobachtet. Die Auswirkungen auf die Energievorräte des Neugeborenen und vor allem auf die geringeren des Frühgeborenen werden diskutiert.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß bei termingerecht geborenen Kindern mit einer Asphyxie Perphyllon A zur schnelleren Beseitigung der Acidose beitragen kann. Dagegen scheint es uns nicht angezeigt, Frühgeborenen mit einer Asphyxie Perphyllon A zu verabreichen.

Literaturverzeichnis

1 BRÜCK, K., M. BRÜCK

Der Energieumsatz hypothermer Frühgeborener
Klin. Wschr. 38, 1125 (1960)

2 BRÜCK, K., M. BRÜCK, H. LEMTIS

Thermoregulatorische Veränderungen des Energiestoffwechsels bei reifen Neugeborenen
Pflügers Archiv Ges. Phyiol. 267, 382 (1958)

3 BÜCHER, T., R. CZOK, W. LAMPRECHT, E. LATZKO

Grundlagen der enzymatischen Analyse, S 253
Verlag Chemie Weinheim, Bergstraße (1962)

4 CIAMPOLINI, M., F. FRANCHINI

Modifications of lactate metabolism in the first month of life: intravenous loading tests of DL-lactate in premature newborn infants
Ann. paediat. 207, 335 (1966)

5 DANIEL, S. S., K. ADAMSONS, L. S. JAMES

Lactate and pyruvate as an index of prenatal oxygen deprevation
Pediat. 37, 942 (1966)

6 DAWKINS, M. I. R.

Respiratory encymes in the liver of newborn rat.
Proc. Roy. Soc. London 150, 284 (1959)

7 ENGSTRÖM, L., P. KARLBERG, G. ROOTH, R. TUNELL

The onset of respiration, association for the aid of crippled children
New York, N. Y. 10017 (1966)

8 EWERBECK, H.

Zur Prophylaxe von Zerebralschäden beim Neugeborenen
Dtsch. Med. Wschr. 92, 1485 (1967)

9 GERCKEN, G.

Die quantitative enzymatische Dehydrierung von L(+) Laktat für die Mikroanalyse
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 320, 180 (1966)

10 HAUSCHILD, F.

Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme Leipzig (1960)

11 HENDERSON, L. J., HASSELBALCH, K. A.
zit. aus SIGGAARD - ANDERSEN, O. (45)

12 HOHORST, H. J., F. H. KREUTZ, T. BÜCHER
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte
Bioch. Z. 332, 18 (1969)

13 HOHORST, H. J., P. ARESE, H. BARTELS, D. STRATMANN, H. TALKE
L (+) lactic acid and the steady state of cellular red/ox systems
Ann. N. Y. Acad. Sc. 119, 974 (1965)

14 HUCKABEE, W. E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. effect of breathing low-oxygen gases
J. Clin. Invest. 37, 264 (1958)

15 KAISER, D., H. BREMSTELLER
L-(+)-Lactat-Elimination in der Postnatalperiode
Pflügers Archiv Ges. Physiol. 307, 4 (1969)

16 KAISER, D., E. WERNER
Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut während der Acidose des Neugeborenen
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 283 (1968)

17 KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

18 KELLNER, R.
Untersuchungen über die postnatale Regulation des Säure-Basenstoffwechsels bei gesunden Frühgeborenen
Z. Kinderheilk. 97, 299 (1966)

19 KEUL, J., D. KEPPLER, E. DOLL
Beziehung zwischen Standard Bicarbonat, pH-Wert und Laktat- und Pyruvatkonzentrationen während und nach körperlicher Arbeit
Dtsch. Med. Wschr. 92, 66 (1967)

20 KEUTH, U.
Natriumbicarbonat-Glucose-Infusion beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen
Dtsch. Med. Wschr. 92, 248 (1967)

21 KEUTH, U., H. KÖHLER

Untersuchungen zur Wirkung von Complamin beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen
Mschr. Kinderheilk. 116, 255 (1968)

22 KINTZEL, H.-W.

Der Energiestoffwechsel Frühgeborener bei langanhaltender Hypothermie
Mschr. Kinderheilk. 114, 544 (1966)

23 LAUTNER, H.

Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit
Blutgase und Säuren-Basenhaushalt während der ersten 48 Lebensstunden
Med. Inaug. Diss. Berlin (1969)

24 LAUTNER, H., D. KAISER, E. WERNER

Der Verlauf der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen und des Laktat- Pyruvat-Quotienten in den ersten 48 Lebensstunden
Mschr. Kinderheilk. 116, 257 (1968)

25 LEUTHARDT, F.

Lehrbuch der Physiologischen Chemie
Walter de Gruyter & Co. Berlin (1963)

26 LOW, J.

Assessment of metabolic state and anaerobic metabolism in the normal newborn infant
Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 497 (1966)

27 MENTZEL, H.

Behandlung der postnatalen Atemstörungen bei Frühgeborenen mit einem Methylatropin- Papaverin- Theophyllin-Präparat
Klin. Wschr. 43, 90 (1965)

28 MENTZEL, H.

Asphyxia neonatorum. I. Mitteilung. Zur Ätiologie der Asphyxia neonatorum
Z. Kinderheilk. 96, 126 (1966)

29 OTEY, E., V. STENGER, D. EITZMAN, H. PRYSTOWSKY

Further observations in the relationships of pyruvate and lactate in the human pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 1076 (1967)

30 PERSSON, B., J. GENTZ

The pattern of blood lipids, glycerol and ketone bodies during the neonatal period, infancy and childhood
Acta paediat. Scand. 55, 353 (1966)

31 PITKÄNEN, H., M. HIRVENSALO, T. PYÖRÄLÄ, L. HJELT

Über die Anwendung von "Micoren" (Geigy) bei Atmungsstörungen der Neugeborenen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 1009 (1963)

32 PŘIBYLOVÁ, H., K. ZNAMENÁČEK

The effect of body temperature on the level of carbohydrate metabolites and oxygen consumption in the newborn
Pediat. 37, 743 (1966)

33 PŘIBYLOVÁ, H., K. ZNAMENÁČEK

The importance of the temperature in care and prevention of damage to the newborn infant
Symp. on intra-uterine dangers to the foetus,
Prague Oct 11th - 14th (1966)
Excerpta Medica Monograph, S 493

34 PSCHYREMBEL, W.

Praktische Geburtshilfe
Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin (1966)

35 RAPOPORT, S. M.

Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1965)

36 ROOTH, G.

Foetal respiration
Acta paediat. 52, 22 (1963)

37 RUSSELL, G., E. Mc KAY

Blood glucose concentration in the perinatal period
Arch. Dis. Childh. 41, 496 (1966)

38 SALING, E.

Das Kind im Bereich der Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

39 SCHNEIDER, M.

Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1964)

40 SCHWAB, KÜHNS

Die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
Springer Verlag Berlin-Heidelberg (1959)

41 SCHWAB, M., E. SCHMELING, P. H. WAGENER

Beeinflussung der Atmung durch Theophyllinpräparate und ihre Lösungsmittler
Klin. Wschr. 38, 851 (1960)

42 SCHRÖTER, W., G. VOGLER, M. JENSEN

Die Wirkung von Glucose auf die Acetatkonzentration im Serum Neugeborener
Mschr. Kinderheilk. 115, 600 (1967)

43 SHELLEY, H. J.

Glycogen reserves and their changes at birth and in anoxia
Brit. Med. Bull. 17, 137 (1961)

44 SHELLEY, H. J.

Carbohydrate reserves in the newborn infant
Brit. Med. J. 1, 273 (1964)

45 SIGGAARD - ANDERSEN, O.

The acid - base status of the blood
Scand. J. clin. Lab. Invest., Suppl. 69-73 (1963)

46 USHER, R.

The respiratory distress syndrome of prematurity
I. Changes in potassium in the serum and the electrocardiogram and effects of therapy
Pediat. 24, 562 (1959)

47 VEDRA, B.

Acidosis and Anaerobiosis in full term infants
Acta paediat. 48, 60 (1959)

48 WERNER, E.

Die freien Fettsäuren im Plasma der Perinatalzeit
Forsch. Prax. Fortbildung 18, 537 (1967)

49 WOLF, H.

Blutzucker bei Neugeborenen
Klin. Wschr. 38, 87 (1960)

50 WOLF, H.

Die arterielle Sauerstoffspannung in der Neugeborenenzeit
Geburtsh. u. Frauenheilk. 19, 833 (1966)

51 WOLF, H., V. MELICHAR

Energiehaushalt beim Neugeborenen
Mschr. Kinderheilk. 115, 479 (1967)

52 ZNAMENÁČEK, K., H. PŘIBYLOVÁ

The significance of blood "excess lactate" in the newborn period
Acta paediat. 53, 301 (1964)

Tabellarischer Anhang

Tabelle I
Tabelle II
Tabelle III

Vers. Nr.	Zeit post partum		P_{CO_2}	P_{O_2}	St $[HCO_3]^-$	p_H	C_L	C_P	L/P
			Torr		mÄqu/l		µMol/ml		
2/68	14h	Vorperiode	31,0	56,0	20,5	7,370	0,636	0,0278	22,9
⊟	+	20'	32,5	52,0	22,0	7,330	0,409	0,0220	18,6
		100'	30,2	49,5	22,0	7,315	0,668	0,0451	14,8
3/68	6h	Vorperiode	42,0	52,1	22,5	7,377	0,416	0,0233	17,9
⊖	+	20'	33,3	48,0	-	7,363	0,770	0,0335	23,0
		100'	30,6	71,0	19,0	7,400	1,280	0,0442	29,0
		120'	34,0	57,0	24,5	7,440	0,652	0,0400	16,3
4/68	7h	-	-	-	-	-	0,369	0,0252	14,6
⊞		-	-	-	-	-	0,514	-	-
		-	-	-	-	-	0,286	-	-
		-	-	-	-	-	0,311	0,0264	11,8

Tabelle I: Aufzeichnung aller gemessenen Parameter vor und nach Perphyllongabe. Von oben nach unten gelesen geben die ersten ein bis zwei Werte die Vorperiode, die folgenden Werte den Verlauf nach Perphyllon A wieder.
+ Injektion von 0,15 ml/kg Kgw Perphyllon A.

Vers. Nr.	Zeit post partum		P_{CO_2}	P_{O_2}	St $[HCO_3]^-$	p_H	C_L	C_P	L/P
			Torr		mÄqu/l		µMol/ml		
5/68	20'	Vorperiode	47,0	57,0	18,4	7,250	2,24	0,0544	41,2
⊖	+	20'	34,0	57,8	20,5	7,357	0,732	0,0755	9,7
		100'	32,0	44,5	24,5	7,450	0,749	0,0406	18,3
		160'	28,0	60,5	20,8	7,379	1,09	0,0484	22,6
6/68	4h	Vorperiode	25,0	70,0	23,2	7,390	1,69	0,0429	39,4
⊠			27,8	57,2	23,8	7,408	1,67	0,0569	29,4
	+	20'	29,1	53,5	23,0	7,399	1,21	0,0550	22,0
		100'	29,9	63,0	22,0	7,401	1,02	0,0501	21,7
7/68	13'	Vorperiode	20,5	38,2	12,0	7,170	5,74	0,173	33,1
○			35,0	54,0	19,0	7,180	3,26	0,091	35,8
	+	20'	38,5	64,5	17,2	7,260	6,23	0,190	32,8
		100'	49,5	75,6	18,5	7,265	3,34	0,163	20,5
		120'	15,0	54,5	19,5	7,359	3,01	0,154	19,6

Fortsetzung Tabelle I

Vers. Nr.	Zeit post partum		P_{CO_2}	P_{O_2}	St $[HCO_3]^-$	p_H	C_L	C_P	L/P
			Torr		mÄqu/l		µMol/ml		
5/68	20'	Vorperiode	37,0	39,2	14,5	7,195	6,56	0,214	30,7
□			33,0	27,0	21,6	7,380	2,99	0,076	39,4
	+	20'	26,3	28,0	16,7	7,330	3,16	0,130	24,3
		100'	27,3	28,4	21,3	7,418	2,44	0,138	17,7
		120'	33,3	30,3	18,5	7,320	1,44	0,145	9,95
9/68	44'	Vorperiode	-	42,1	20,5	7,080	1,84	0,086	21,4
△			25,5	46,2	22,0	7,420	1,57	0,089	17,6
	+	20'	30,0	53,0	22,0	7,420	1,22	0,081	15,1
		100'	24,5	53,3	22,3	7,442	2,51	0,093	27,0
		120'	-	-	-	-	3,91	0,074	52,9
10/68	15'	Vorperiode	36,3	44,7	10,8	7,170	8,60	0,218	39,5
⊖			23,0	31,8	14,3	7,240	3,30	0,248	21,4
	+	20'	-	45,8	17,0	7,130	3,95	0,254	15,5
		100'	30,0	44,1	20,3	7,375	3,26	0,248	13,1

Fortsetzung Tabelle I

Vers. Nr.	Zeit post partum		P_{CO_2}	P_{O_2}	St $[HCO_3]^-$	p_H	C_L	C_P	L/P
			Torr		mÄqu/l		µMol/ml		
11/66	1h 45'	Vorperiode	21,5	52,5	21,5	7,480	1,48	0,073	20,2
♀			29,0	56,5	21,0	7,410	1,89	0,065	30,0
	+	20'	39,0	66,9	22,5	7,380	3,61	0,080	45,0
		100'	35,0	52,1	21,5	7,375	3,80	0,082	46,5
		120'	26,0	42,7	23,0	7,428	4,30	0,129	33,4
12/66	17'	Vorperiode	45,0	64,0	18,5	7,249	8,40	0,294	28,6
♀			26,0	60,2	18,5	7,390	7,46	0,218	34,2
	+	20'	25,0	62,8	20,5	7,428	7,15	0,256	27,9
		100'	27,0	56,5	22,0	7,443	4,20	0,196	21,4

Fortsetzung Tabelle I

Vers.Nr.		Perphyllon A 0,1 ml/kg Kgw			Perphyllon A 0,15 ml/kg Kgw	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw			0,9 %ige NaCl		
		Σ^{+}	$\bar{M}^{++}$	Δ^{+++}		Σ	$\bar{M}$	Δ	Σ	$\bar{M}$	Δ
56/67	vor Inj.					752,55	5,19		349,16	6,02	
	nach Inj.					855,68	5,90	+103,13	346,91	5,98	- 2,25
57/67	vor Inj.					353,25	4,71		274,74	4,62	
	nach Inj.					456,51	6,08	+103,26	282,31	4,90	+ 7,57
58/67	vor Inj.					994,50	5,85				
	nach Inj.					1261,92	7,42	+267,42			
59/67	vor Inj.	406,00	5,80						374,50	5,35	
	nach Inj.	437,02	6,24	+31,02					425,91	6,08	+51,41
60/67	vor Inj.	259,68	5,41			262,64	5,36		201,12	5,44	
	nach Inj.	249,97	5,20	- 9,71		282,96	5,89	+ 20,32	203,69	5,49	+ 2,57

Tabelle II: Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) vor und nach Perphyllongabe

$^{+}\Sigma$ = Gesamtsauerstoffverbrauch (ml/kg Kgw) vor u. nach Injektion

$^{++}\bar{M}$ = Mittlerer Sauerstoffverbrauch (ml/kg/min) vor u. nach Injektion

$^{+++}\Delta$ = Differenz zwischen ΣO_2-Verbrauch (ml/kg/Kgw) vor u. ΣO_2-Verbrauch (ml/kg/Kgw) nach Injektion

Vers.Nr.		Σ	M̄	Δ	Σ	M̄	Δ	Σ	M̄	Δ	Σ	M̄	Δ
61/67	vor Inj.	326,56	6,28								616,77	6,23	
	nach Inj.	384,94	7,40	+58,38							679,73	6,86	+62,96
62/67	vor Inj.	338,55	5,55					341,40	5,69		315,64	6,07	
	nach Inj.	363,50	5,95	+24,95				378,33	6,30	+36,93	338,75	6,51	+23,11
63/67	vor Inj.	149,00	5,96					187,59	4,18				
	nach Inj.	153,57	6,14	+ 4,57				210,92	5,40	+23,33			
64/67	vor Inj.	824,74	6,02					862,89	5,87		812,00	5,60	
	nach Inj.	779,74	5,69	-45,00				1194,73	8,12	+331,84	736,25	5,07	-175,75
65/67	vor Inj.	368,79	6,47		308,56	5,51					326,54	5,63	
	nach Inj.	343,85	6,03	-24,95	276,20	4,93	-32,36				265,58	4,57	-60,96
66/67	vor Inj.	517,01	5,33								103,40	5,17	
	nach Inj.	619,49	6,38	+102,48							109,69	5,48	+ 6,29
67/67	vor Inj.	325,08	7,74		245,70	5,85					198,69	5,37	
	nach Inj.	258,12	6,14	-66,96	225,99	5,38	-19,71				145,87	3,94	-52,82
68/67	vor Inj.	493,83	5,31		583,11	6,27					432,40	4,60	
	nach Inj.	581,65	6,25	+87,82	720,28	7,74	+137,17				516,75	5,49	+84,35

Fortsetzung Tabelle II

Tabelle III

Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]) und Hauttemperatur (T_H [°C]) in der Vorperiode sowie nach Perphyllon-A-Gabe

Vers.Nr.		$\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]	T_H [°C]
59/67	Vorperiode	5,87	34,4
		4,56	34,2
	Perphyllon A 0,1 ml/kg Kgw	6,90	35,6
		8,35	35,8
		6,56	35,8
		6,00	35,7
		5,59	35,8
		5,80	35,7
		5,66	35,7
61/67	Vorperiode	6,92	33,4
		5,81	33,5
		6,18	33,6
	Perphyllon A 0,1 ml/kg Kgw	9,27	34,6
		9,13	34,7
		7,80	34,8
		5,89	34,8
66/67	Vorperiode	5,19	34,7
		5,19	34,7
		5,19	34,8

Vers.Nr.		$\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]	T_H [°C]
	Perphyllon A 0,1 ml/kg Kgw	5,60	34,5
		6,32	34,6
		7,30	34,8
		6,93	34,7
		6,70	34,8
		6,10	34,9
		6,70	34,9
		6,02	35,0
		6,02	35,2
		5,95	35,2
		5,50	35,4
		5,19	35,5
67/67	Vorperiode	7,15	33,6
		7,80	33,6
		7,29	33,4
		8,09	33,7
	Perphyllon A 0,15 ml/kg Kgw	5,98	34,2
		5,63	34,1
		5,32	34,3
		5,03	34,4
68/67	Vorperiode	4,58	34,6
		4,56	34,5
		4,56	34,5
	Perphyllon A 0,15 ml/kg Kgw	6,26	34,2
		8,09	34,2
		9,31	34,4
		7,94	34,2
		7,33	34,4
		8,17	34,5
		6,41	34,6
		6,57	34,5

Fortsetzung Tabelle III

Vers.Nr.		$\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]	T_H [°C]
		7,02	35,0
		8,24	34,8
		9,62	34,8
		7,94	35,0
65/67	Vorperiode	6,06	34,0
		4,96	34,2
		5,50	34,1
	Perphyllon A 0,15 ml/kg Kgw	6,06	34,8
		5,92	35,1
		5,49	35,3
		5,35	35,3
		6,76	35,3
		5,21	35,3
		5,35	35,5
64/67	Vorperiode	5,54	35,1
		5,54	34,9
		5,61	35,1
	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw	6,17	35,0
		8,10	35,0
		10,18	35,4
		10,11	35,6
		11,29	36,0
		10,88	36,1
		10,39	36,1
		9,91	36,2
		8,31	37,0
		8,31	36,9
		7,34	36,7
		7,41	36,8
		7,14	36,8
		7,27	36,8

Fortsetzung Tabelle III

Vers.Nr.		$\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]	T_H [°C]
		7,00	36,7
		7,97	36,8
		7,83	36,4
		7,07	36,4
		6,72	36,4
		6,65	36,3
63/67	Vorperiode	6,45	34,1
		6,38	34,1
	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw	5,12	35,1
		5,91	35,1
		5,52	35,8
		5,45	35,6
		4,78	35,3
		4,72	35,2
62/67	Vorperiode	6,76	33,5
		6,44	33,7
		6,36	33,8
		6,03	34,1
		5,21	34,1
	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw	5,70	34,6
		5,95	34,3
		6,84	34,7
		7,17	34,9
		6,19	35,1
60/67	Vorperiode	5,93	34,2
		6,00	34,7
		5,21	34,8
		5,21	35,0
		5,54	34,6
		5,28	34,8

Fortsetzung Tabelle III

Vers.Nr.		$\dot{V}_{O_2}$ [ml/kg/min]	T_H [°C]
	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw	5,67	34,8
		6,13	35,2
		5,80	34,8
		5,41	34,7
		6,33	35,0
		6,20	35,3
58/67	Vorperiode	6,04	35,3
		5,98	35,4
		5,62	35,6
		6,16	35,7
	Perphyllon A 0,2 ml/kg Kgw	6,46	35,7
		6,04	35,4
		6,17	35,7
		5,86	35,8
		5,86	35,8
		5,92	35,7
		6,16	36,0
		5,98	36,1
		5,86	35,9
		5,80	36,0
		5,92	35,9
		10,15	36,1
		9,90	36,2
		10,63	35,6
		10,27	36,2
		9,78	36,2
		7,85	36,2
		7,73	36,0
		8,09	36,4
		8,70	36,4
		7,31	36,6
		7,13	36,5
		7,49	36,6

Lebenslauf

Am 10.10.1939 wurde ich als Tochter des Pfarrers Paul Bublitz und dessen Ehefrau Ruth, geb. Schreiber, in Sorau/Ndl. geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1945 bis 1953. Daran schloß sich der Besuch der Oberschule. 1955 verzogen wir nach Berlin, wo ich 1957 an der Theresienschule das Abitur bestand, das nach einjährigem Besuch der Sophie-Scholl-Schule in Schöneberg auch in Westberlin anerkannt worden ist.

Im Wintersemester 1958/59 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Hier bestand ich im April 1965 das Staatsexamen.

Nach der Medizinalassistententätigkeit in verschiedenen Krankenhäusern Berlins erhielt ich im August 1967 die Approbation.

Bis zum 30.9.1969 arbeitete ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinischen Forschung der Schering AG.

Seit 1965 bin ich verheiratet.